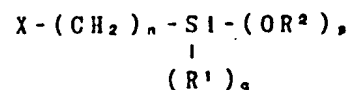


(54) MEDICAL ADHESIVE

- (11) 3-63061 (A) (43) 19.3.1991 (19) JP
 (21) Appl. No. 64-199759 (22) 31.7.1989
 (71) SANYO CHEM IND LTD (72) TETSUO ITO
 (51) Int. Cl.⁵ A61L25/00, C09J175/00//C08G18/77, C08G18/83

PURPOSE: To obtain an adhesive for medical use having a good adhesion with a silicone product and with living body and a rapid curing speed when an operation is performed by using a specified alkoxysilane resin.

CONSTITUTION: An adhesive is a one in which an alkoxysilyl group is introduced to each NCO group of all or a part of NCO groups in an NCO-terminated hydrophilic urethane prepolymer. As the NCO-terminated hydrophilic urethane prepolymer, a urethane prepolymer prepd. by reacting a polyisocyanate with a hydrophilic polyether polyol is cited. Introduction of the alkoxysilyl group is done by reacting an alkoxysilane of formula (I) with an NCO group. As the hydrophilic polyether polyol, an adduct of a compd. having at least two active hydrogens (polyols, polyvalent phenols etc.), with ethylene oxide, and if necessary, another alkylene oxide is cited.



(I)

(54) PREPARATION OF COMPOSITE MATERIAL COATED WITH CALCIUM PHOSPHATE COMPOUND

- (11) 3-63062 (A) (43) 19.3.1991 (19) JP
 (21) Appl. No. 64-200886 (22) 2.8.1989
 (71) PERMELEC ELECTRODE LTD (72) MASASHI HOSONUMA(1)
 (51) Int. Cl.⁵ A61L27/00, A61C8/00, C03C17/23, C04B41/87, C23C22/22

PURPOSE: To prevent a surface from peeling in storage or use for a long period by forming a coating layer of calcium phosphate compd. contg. calcium and phosphorus on the surface of a base material.

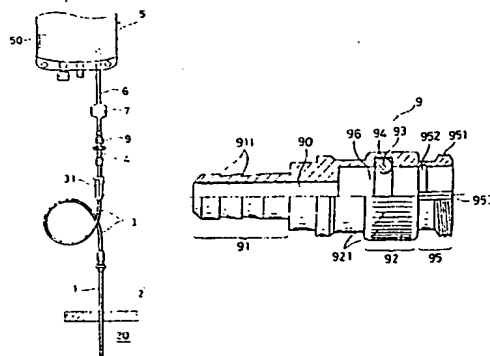
CONSTITUTION: The surface of a base material is coated with an acidic soln. contg. an inorg. compd. of calcium and an org. compd. of phosphorus and it is calcined by heating to form a coating layer of calcium phosphate compd. contg. calcium and phosphorus on the surface of the base material. The inorg. compd. of calcium is a compd. selected from a group consisting of calcium nitrate, calcium chloride, calcium carbonate, calcium hydroxide, calcium oxide, calcium hydrogen phosphate and calcium dihydrogen phosphate. The org. compd. of phosphorus is phosphates, phosphonic acid and/or dialkyl dithiophosphoric acid. Firing by heating is performed in an acidic atmosphere at 300-1,000°C and after firing by heating, the base material on which a coating layer is formed is treated with water and heat in steam to perform a modification of the coating layer.

(54) MEDICAL DEVICE

- (11) 3-63063 (A) (43) 19.3.1991 (19) JP
 (21) Appl. No. 64-198763 (22) 31.7.1989
 (71) TERUMO CORP (72) MASATOMI SASAKI(1)
 (51) Int. Cl.⁵ A61M1/00

PURPOSE: To prevent a liq. from leakage when a connector is fitted and removed by providing a fluid transferring device transferring a fluid in a tube on the way of a 1st tube and/or a 2nd tube.

CONSTITUTION: A base end of a transfer tube 3 is connected with an outer end of an intraperitoneal catheter 1 through a specified connector and the first connector 4 is fitted on an apex of the transfer tube 3. On the other hand, a container 5 for a feeding liq. or a discharging liq. of a dialysis liq. has a bag main body 50 and a bag tube 6 connected with this bag main body 50 so as to communicate and the second connector 9 is fitted on an apex of the bag tube 6. In addition, on the way of the bag tube 6, a diameter-expanded part 7 which is a fluid transferring device, is formed. A tube-inserting part 91 of the second connector 9 is press-bonded on an apex of the bag tube 6 by inserting therein. It is made sure thereby to prevent the bag tube from coming out from the tube inserting part 91, to ensure liq. tightness and to prevent a bacteria from trespassing.



⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-63061

⑬ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)3月19日

A 61 L 25/00
C 09 J 175/00
// C 08 G 18/77
18/83

J E Z A
J F F B
N F J
N G V

6971-4C
7602-4J
7602-4J
7602-4J
7602-4J

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全5頁)

⑮ 発明の名称 医療用接着剤

⑯ 特 願 平1-199759

⑰ 出 願 平1(1989)7月31日

⑱ 発 明 者 伊 藤 哲 雄 京都府京都市東山区一橋野本町11番地の1 三洋化成工業株式会社内

⑲ 出 願 人 三洋化成工業株式会社 京都府京都市東山区一橋野本町11番地の1

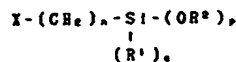
日 月 年 日

1. 発明の名称

医療用接着剤

2. 特許請求の範囲

1. NCO末端親水性ウレタンプレポリマーのNCO基の全てまたは一部に、アルコキシシリル基を導入した医療用接着剤。
2. NCO末端親水性ウレタンプレポリマーがポリイソシアネート類と親水性ポリエーテルポリオール類とからのプレポリマーである請求項1記載の医療用接着剤。
3. ポリイソシアネート類が含フッ素ポリイソシアネートである請求項2記載の医療用接着剤。
4. アルコキシシリル基の導入が一般式



(式中、X は -SH、-NHR、 $\text{RCH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 、

$-(\text{NRCH}_2\text{CH}_2)-$ 、-NHR、

R は水素原子、炭素原子数1~10の脂肪族および/または脂環式および/または芳香族炭化水素残基、n は1または2、

R¹ は炭素原子数1~4のアルキル残基、

R² は $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{R}^3$ 、 $-\text{CO}-\text{R}^3$ 、炭素原子数1~4のアルキル残基、m は1~30、

o は1~8、p は1~3、q は0~2、さらにp+q が3以下である。) で表されるアルコキシシラン類とNCO基との

反応で得られる請求項1~3のいずれか記載の医療用接着剤。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は、アルコキシシラン系樹脂を用いた、医療用接着剤に関するものである。

【従来の技術】

従来、医療用シリコン接着剤としては、1液性常温硬化型の SILASTIC Medical Adhesive Silicone Type A (ダウコーニング社製) が知られていた。

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、医療分野において用いられてきた SILASTIC Medical Adhesive Silicone Type A は、シリコン製のインプラント用品を用いる際、シリコン製品同士の接着は優れているものの、体液中で満たされている生体との接着について満足できるものではなかった。また、硬化反応時間が長く迅速な処置を必要とする外科手術の際に用いるには、実用上問題がみられた。そのため、本接着剤は外科用シリコン製品接着のための補助的手段として用いられているに過ぎなかった。

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、シリコン製品を用いた手術を行う際、シリコン製品との接着のみならず生体との接着も良好で、硬化時間も早い医療用接着剤を得るべく鋭意検討した結果、本発明に到達した。

すなわち、本発明は NCO 末端親水性ウレタンプレポリマーの NCO 基の全てまたは一部に、アルコキシシリル基を導入した医療用接着剤である。

本発明における、NCO 末端親水性ウレタン

プレポリマーとしては、特開昭 82-148668 号公報および特開昭 83-52918 号公報記載のウレタンプレポリマー等が挙げられる。すなわち、ポリイソシアネート類と親水性ポリエーテルポリオール類（および必要により他のポリオール）とからのウレタンプレポリマー等が挙げられる。

ポリイソシアネート類としては、含フッ素ポリイソシアネート（特開昭 57-108055 号公報で例示されている一般式 $\text{OCN} \cdot \text{R}_1 \cdot \text{NCO}$ 、および一般式 $\text{OCN} \cdot \text{CH}_2\text{R}_1\text{CH}_2 \cdot \text{NCO}$ （ただし R_1 は炭素数 1~20 のパーフルオロアルキレン基で有り、1 個以上のエーテル結合を含有するものも含む）等）、芳香族ポリイソシアネート〔トリレンジイソシアネート（TDI）、ジフェニルメタンジイソシアネート（MDI）、p-フェニレンジイソシアネート（PPDI）、ナフタレンジイソシアネート、キシリレンジイソシアネート等）、脂肪族ポリイソシアネート（ヘキサメチレンジイソシアネート、リンジイソシアネート等）、脂環式ポリイソシアネート（ジシクロヘキシルメタンジイソシアネート、

イソホロンジイソシアネート等）、およびこれらの混合物が挙げられる。これらのポリイソシアネートは粗製ポリイソシアネートたとえば粗製 TDI、粗製 MDI〔粗製ジアミノジフェニルメタンのホスゲン化合物：ポリアリーールポリイソシアネート（PAPI）〕として使用することもできる。あるいは変成ポリイソシアネートたとえば液体化 MDI として使用することもでき、またこれらを併用することもできる。これらのうち、好ましいものは含フッ素ポリイソシアネートである。

NCO 末端親水性ウレタンプレポリマーの製造に用いられる親水性ポリエーテルポリオール類としては、少なくとも 2 個の活性水素を有する化合物（ポリオール、多価フェノール等）とエチレンオキシド（以下 EO と略記）及び必要により他のアルキレンオキシド（以下他のアルキレンオキシドを AO と略記）との付加物が挙げられる。

ポリオールとしては、二価アルコール（エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-または 1,4-ブタレングリコール、ネオペンチルグリコ

ール、水添ビスフェノール A、水添ビスフェノール F、ポリチトラメチレングリコール、ポリエステルジオール、末端シラノールポリシロキサン化合物等）、三価アルコール（トリメチロールプロパン、1,2,4-ブタントリオール、1,2,5-ヘキサントリオール、グリセリン、ポリエステルトリオール等）、四~八価アルコール（ジグリセリン、ペンタエリスリトール、ソルビトール、シロ糖等）が挙げられる。多価フェノールとしてはビスフェノール類（ビスフェノール A、ビスフェノール F、ビスフェノール S 等）が挙げられる。これらのうち、好ましいのは二価アルコールである。

AO としては炭素数 3~4 のアルキレンオキシド、たとえばプロピレンオキシド（以下 PO と略記）、ブチレンオキシド（1,2-, 1,3-, 2,3-および 1,4-ブチレンオキシド）及びこれら二種以上が挙げられる。これらの内で好ましいものは PO である。EO と AO を併用の場合にはランダム共重合物でも、ブロック共重合物でもよく、また両者の混合系でも良い。好ましくはランダム共重合物で

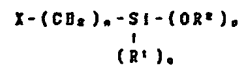
ある。親水性ポリエーテルポリオール（ヒドロキシ基あたりの分子量）は通常100～5,000、好ましくは200～3,000である。親水性ポリエーテルポリオール中のオキシエチレン含有量は、通常30重量%以上、好ましくは50～90重量%である。オキシエチレン含有量が、30重量%未満では親水性能力が低下するため、体積との反応性が低下し、硬化速度は遅くなる。

親水性ポリエーテルポリオールとともに必要により使用される他のポリオールとしては低分子ポリオール及び／または疎水性ポリオールが含まれる。それらの具体例としては先に挙げた（親水性ポリエーテルポリオールの原料として挙げた）ポリオール及びそれらのAO付加物が挙げられる。親水性ポリエーテルポリオール中に他のポリオールを併用する場合、全ポリオール中のオキシエチレン含有量は通常30重量%以上、好ましくは50～90重量%である。ポリオール全体（平均）の当量は、通常100～5,000、好ましくは200～3,000である。

ポリイソシアネート類と、ポリエーテルポリオ

ール類とを反応させてNCO末端親水性ウレタンプレポリマーを得る方法は通常の方法でよく、反応は触媒の存在下でおこなってもよい。

本発明におけるアルコキシシリル基導入のためのアルコキシシラン類としては、一般式



{式中、Xは-SH、-HNR、 $\text{RCH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 、

$-(\text{HCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{HNR}$ 、

Rは水素原子、炭素原子数1～10の脂肪族および／または脂環式および／または芳香族炭化水素残基、nは1または2、

R^bは炭素原子数1～4のアルキル残基、

R^aは $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{R}^c$ 、 $-\text{CO}-\text{R}^c$ 、炭素原子数1～4のアルキル残基、pは1～30、

nは1～8、pは1～3、qは0～2、さらにp+qが3以下である。}

で表される化合物である。

NCO末端親水性ウレタンプレポリマーとアル

コキシシラン類との反応割合は、ウレタンプレポリマー中のNCO基の3%以上、好ましくは10～60%が反応するようにアルコキシシラン類を加える。ウレタンプレポリマーとアルコキシシラン類との反応は通常の方法でよく、反応は触媒の存在下でおこなってもよい。

なお、本発明の医療用接着剤には必要に応じて、シリコン樹脂、充填剤、生理活性を有する薬物等を配合することもできる。シリコン樹脂としては、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、フロロシリコン、アミン変性シリコン、アルキルアール変性シリコン、シランカップリング剤等が挙げられる。充填剤としては、石灰粉末、アルミナ粉末、硝子粉末、カオリン、タルク、炭酸カルシウム、バリウムアルミノシリケート硝子、酸化チタン、コロイダルシリカ等の無機粉末；ポリアクリル酸メチル、ポリメタクリル酸メチル等のアクリル系樹脂粉末；および有機無機複合フィルター等が挙げられる。生理活性を有する薬物としては、油溶性薬物でも水溶性

薬物でもよく、また粉末等でもよく、特に制限されないが、殺菌剤、局麻剤、抗ヒスタミン剤、消炎鎮痛剤、抗生物質、収れん剤、ビタミン、抗真菌剤、末梢神経麻酔剤、血行促進剤、ホルモン、生薬エキス／チンキ、生薬粉末、降圧剤、および抗痙攣剤等が挙げられる。これらのシリコン樹脂、充填剤、生理活性を有する薬物等の配合量は、本発明の医療用接着剤の重量に基づいて通常0～30%、好ましくは0～10%である。

本発明の医療用接着剤は、設置の水分の存在例えば空気中の水分により反応を引き起こし、強固な膜を形成するので主成分は勿論のこと、その他の配合剤も無水のものを用いる必要があり、製造に際しても空気を遮断しておくのが好ましい。得られた医療用接着剤は、例えば、空気を遮断したアンブル等の容器に充填しておくことにより、長期間保存しておくことができる。

本発明の医療用接着剤を用いる場合、塗布方法としては、例えば毛筆、ピンセット、特殊なヘラを用いる方法やフレイコンないしは窒素ガス等を使

用したスプレーによる方法が挙げられる。また本医療用接着剤を患部に直接接着剤を塗布する直接接着法；ダクロン、酸化セルロース、コラーゲン、キチン、ポリウレタン、ポリエステル、ポリビニルアルコール等の薄い布片や綿状物および静脈、筋腱、筋肉等の生体組織片を患部に当て、本医療用接着剤を塗布する被覆接着法等が挙げられる。また本発明の医療用接着剤は柔軟性や生体組織との結合性を利用して動脈瘤等に対するコーティング物質、熱傷や尋常性癬の創傷部の保護治療、あるいは密封物質、創被覆等に対するシーリング物質として患部への塗布やカテーテル等を用いる注入等の方法で使用することができる。

【実施例】

以下、実施例および比較例により本発明を更に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。以下において、PPGはポリプロピレングリコールである。なお、NCO末端親水性ウレタンプレポリマーはポリイソシアネート類と減圧下脱水したポリエーテルポリオールとを混合攪拌し、

000、オキシエチレン含有量80%)とを反応させてNCO末端親水性ウレタンプレポリマーを得た。このプレポリマー中のNCO基の50%が反応するγ-アミノプロピルトリメトキシシランを投入し、さらに4時間反応させて医療用接着剤を得た。

実施例1の評価方法に従って、ラットに対するシリコンラバーシートの接着性を調べた。塗布後5分で硬化反応は終了した。接着剤は、シリコンラバーシートおよび生体と十分な接着力がみられた。

実施例3

TDIとポリエーテルポリオール(EO/POランダム共重合体、平均分子量3,000、オキシエチレン含有量80%)とを反応させて、NCO末端親水性ウレタンプレポリマーを得た。このプレポリマー中のNCO基の20%が反応するγ-メルカプトプロピルトリメトキシシランを投入し、さらに8時間反応させて医療用接着剤を得た。

ラットの背部皮膚全層欠損部を麻酔下で外科的に作成し、周囲に医療用接着剤を塗布した医療用

80℃の温度で8時間反応させて得た。

実施例および比較例中の部および%はそれぞれ重量部および重量%を示す。

実施例1

$\text{OCN}\cdot\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CH}_2\cdot\text{NCO}$ とポリエーテルポリオール(EO/POランダム共重合体、平均分子量3,000、オキシエチレン含有量80%)とを反応させて、NCO末端親水性ウレタンプレポリマーを得た。このプレポリマー中のNCO基の30%が反応するγ-アミノプロピルトリメトキシシランを投入し、さらに4時間反応させて医療用接着剤を得た。

ラットの小腸部にインプラント用の医療用シリコンラバーシート(2cm×3cm)をおき、位置ずれがないように本医療用接着剤を用いて接着固定を行った。塗布後5分で硬化反応は終了した。接着剤は、シリコンラバーシートおよび生体と十分な接着力がみられた。

実施例2

$\text{OCN}\cdot\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CH}_2\cdot\text{NCO}$ とポリエーテルポリオール(EO/POランダム共重合体、平均分子量4,

シリコンラバーシートで患部をカバーした。カバー後、5分でシリコンラバーシートおよび生体と十分な接着力がみられ、患部の保護を行うことが出来た。

比較例1

ダウコーニング社製のSILASTIC Medical Adhesive Silicone Type Aを用いた、シリコンラバーシートと生体との接着性を、実施例3に従って調べた。塗布後30分たっても硬化しなかった。24時間後の観察で、シリコンラバーシートに対する接着性は良好であったものの、生体に対しては十分な接着力がみられなかった。

比較例2

$\text{OCN}\cdot\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CH}_2\cdot\text{NCO}$ とポリエーテルポリオール(EO/POランダム共重合体、平均分子量3,000、オキシエチレン含有量80%)とを反応させて、NCO末端親水性ウレタンプレポリマーよりなる医療用接着剤を得た。

実施例3の評価方法に従って、ラットに対するシリコンラバーシートの接着性を調べた。塗布

後5分で硬化反応は終了した。接着剤の生体に対する接着力は、充分みられたものの、シリコンラバーシートに対しては、殆どみられず硬化後界面剥離した。

〔発明の効果〕

本発明の医療用接着剤は、次のような効果を奏する。すなわち、シリコン製の医療用具（例えばカテーテル、ドレーン用チューブ、シート、カニューレ、人工関節、人工骨、人工乳房）を用いる外科手術の場において、①生体とシリコン製品との確実な接着、②早い硬化時間、③生体の動きに追従できる柔軟な硬化組成物であることから外科手術における確実性および信頼性を与える効果がみられる。

従来、外科手術時の縫合の手段としての医療用接着剤は、手術操作の短縮、微細な部位に対しての確実な縫合、出血部に対する確実な止血等の多くの利点から最近注目されてきている。一方、外科手術の場においてシリコン製の医療用具（例えばカテーテル、ドレーン用チューブ、シート、

カニューレ、人工関節、人工骨、人工乳房）が、多量に用いられてきているものの、従来の医療用接着剤ではシリコン製医療用具又は生体のどちらか一方を対象にしたもので何れにも用いれるものではなかった。

上記の点から、シリコン製の医療用具を用いた手術への本発明の接着剤の応用は、従来の縫合という術式に加えて接着という術式による縫合技術の利用が可能となり、手術時間の短縮、出血阻止、消化器官等からの酵素の漏れ阻止、最小血管の狭窄事故の回避、神経接合部の補強、縫合に先立つ仮固定および縫合と接着を併用することによる確実性等、大幅に医療技術の改良に効果がみられる。また、手術ばかりでなく創傷部や切創部等の接合、生理活性を有する薬物と組み合わせて薬を徐々に放出させることによる治療等、医療全般にわたって高信頼性と高性能を賦与する効果がみられる。

特許出願人 三洋化成工業株式会社